

Szpytma et al.: Napromienianie dwa razy dziennie ...

NAPROMIENIANIE DWA RAZY DZIENNIE PODWYŻSZONĄ DAWKĄ FRAKCYJNĄ CHORYCH Z PRZERZUTAMI NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH DO MÓZGU. WYNIKI KOŃCOWE PROSPEKTYWNEGO BADANIA KLINICZNEGO W NIERANDOMIZOWANEJ GRUPIE CHORYCH

TWICE A DAY HYPOFRACTIONATED IRRADIATION IN PATIENTS WITH BRAIN METASTASES. FINAL RESULTS OF PROSPECTIVE NON RANDOMIZED STUDY

Teresa Szpytma, Elżbieta Pluta, Jadwiga Nowak-Sadzikowska,
Bogdan Gliński, Jan Skołyszewski

Klinika Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, Poland

Received October 18th, 2002; received in a revised form May 9th, 2003; accepted May 26th 2003

STRESZCZENIE

Cel: Ocena toksyczności i efektywności napromieniania 2 x dziennie u chorych z przerzutami nowotworu złośliwego do mózgu.

Materiał / metoda: W tym celu dokonano prospektywnej oceny napromieniania u 116 chorych leczonych w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii Oddział w Krakowie w okresie od 1992 do 2000 r. Napromienianie prowadzono dwa razy dziennie podwyższoną dawką dzienną wynoszącą 3 Gy z minimalną przerwą 6 godzin do dawki całkowitej 39 Gy. Chorzy zakwalifikowani do badania byli w stanie ogólnym wynoszącym przynajmniej 50 według skali Karnofskiego. Średni wiek chorych wynosił 55 lat.

Wyniki: Wczesna tolerancja leczenia była dobra, jedynie 20 chorych wymagało leczenia przeciwobrzękowego. Ocena efektywności wykazała, że w 22% (26/116) stwierdzono poprawę stanu neurologicznego. U 86 chorych stan neurologiczny nie uległ zmianie, a jedynie u 3 chorych uległ pogorszeniu. Przeżycie ogólne 12-miesięczne oraz 12-miesięczne przeżycie bez objawów progresji objawów neurologicznych wyniosły odpowiednio 21% i 10%. Najlepsze rokowanie zaobserwowano u chorych, u których radioterapia była poprzedzona operacyjnym usunięciem ogniska przerzutowego w mózgu.

Podsumowanie: Napromienianie dwa razy dziennie podwyższoną dawką frakcyjną jest metodą leczenia o akceptowalnej toksyczności leczenia i charakteryzującą się dobrą skutecznością.

Słowa kluczowe: przerzuty do mózgu, radioterapia, toksyczność, hipofrakcjonowanie.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the morbidity and effectiveness of twice a day hypofractionation in patients with brain metastases.

Material / methods: Between 1992 and 2000, 116 patients with brain metastases have been treated with whole brain radiotherapy alone and only in 33 patients radiotherapy was applied as adjuvant treatment after surgery. Radiotherapy was given in two of 3 Gy fractions daily with minimum 6 hours intervals between fractions to total dose of 39 Gy. Mean age of treated patients was 55 years. All patients were in general performance status evaluated according to the Karnofsky Performance Scale of at least 50.

Results: Early tolerance of treatment was acceptable. Of 116 patients only 20 patients were treated with supportive treatment (anti-oedema drugs). Improvement of the neurological status was obtained in 26 patients (22%). The one-year overall survival was 21%. The one-year survival without clinical progression of disease was observed in 10% of all treated patients. Patients with solitary brain metastases treated with surgery and radiotherapy showed the best results.

Conclusions: Our results showed that twice a day hypo-fractionation radiotherapy for patients with brain metastases is well tolerated and may provides benefit.

Key words: brain metastases, radiotherapy, toxicity, hypofractionation.

Liczba chorych na nowotwory złośliwe, u których rozpoznano przerzuty do mózgu rośnie. Zjawisko to związane jest przede wszystkim z większą dostępnością do badań obrazowych (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa). Rokowanie tej populacji chorych jest poważne, a głównym sposobem leczenia pozostaje paliatywna radioterapia.

Przyjęta dotychczas w Centrum Onkologii w Krakowie taktyka postępowania polegała na napromienianiu mózgu dawką 20 Gy podanych w 5 frakcjach w czasie 5 -7 dni leczenia. W przypadku poprawy stanu neurologicznego pacjenta, po upływie 4 -6 tygodni stosowano drugą serię radioterapii w tych samych warunkach. Opisany system leczenia wymagał dwukrotnej hospitalizacji i czterokrotnego transportu chorego. Zaproponowany przez nas niekonwencjonalny sposób radioterapii łączący element podwyższenia dawki frakcyjnej z dwukrotnym napromienianiem dziennie pozwala na jednorazową hospitalizację chorych.

Celem pracy jest ocena skuteczności napromieniania dwa razy dziennie podwyższoną dawką frakcyjną (NDPDF) chorych z przerzutami do mózgu (PDM).

MATERIAŁ I METODA

W okresie od 1 grudnia 1992 do 30 grudnia 2000 r. w Centrum Onkologii w Krakowie zakwalifikowano do NDPDF 116 chorych z rozpoznaniem PDM. Wszyscy spełniali następujące kryteria: stan sprawności co najmniej 50% wg skali Karnofskiego [1], stan neurologiczny 1 -4 wg skali EORTC/MRC [2] oraz farmakologiczna normalizacja ciśnienia śródczaszkowego. W omawianej grupie chorych było 59 mężczyzn i 57 kobiet, średni wiek chorych wynosił 55 lat, przy medianie 54 lata.

Stan sprawności i stan neurologiczny omawianej grupy ilustruje *Tabela 1*.

Tab. 1. Stan sprawności i stan neurologiczny 116 chorych.

Stan sprawności [1]	Liczba chorych	%
90 - 80	30	26
70 - 60	72	62
50	14	12
stan neurologiczny [2]	Liczba chorych	%
1,2	59	51
3,4	57	49

U 62 chorych (53%) przerzuty do mózgu współistniały z rozsiewem nowotworu do innych narządów i / lub wznową miejscową, natomiast u 54 chorych (47%) były jedynym objawem nowotworu.

Średni czas wystąpienia PDM liczony od daty pierwszego leczenia onkologicznego wynosił 24 miesiące (przy wartościach skrajnych 1 i 101 miesięcy).

Lokalizację ogniska pierwotnego oraz dominujące objawy podmiotowe i przedmiotowe przedstawiono w *Tabelach 2 i 3*.

U 83 chorych napromienianie było jedyną metodą leczenia PDM, w grupie 33 (28%) pacjentów miało charakter uzupełniający po uprzednio wykonanym operacyjnym usunięciu pojedynczego ogniska przerzutowego drogą otwartej kraniotomii. Radioterapię fotonową prowadzono w warunkach terapii megawoltowej wiązkami Kobaltu 60 lub przyspieszacza liniowego. Opis stosowanych technik przedstawiliśmy w doniesieniu wstępnym [3]. Dawka na mózg wynosiła 39 Gy

podanych w 13 frakcjach w całkowitym czasie leczenia 6,5 dnia (dawka frakcyjna 3 Gy podawana dwa razy dziennie w odstępie, co najmniej 6 godzin). U 94 (81%) chorych napromienianie prowadzono pod osłoną Dexamethasonu, a u 110 (95%) chorych pod osłoną leków przeciwdrgawkowych w dawkach ustalanych indywidualnie dla każdego chorego.

Oceny stanu neurologicznego dokonywano w trakcie napromieniania, bezpośrednio po zakończeniu radioterapii oraz w trakcie co 3-miesięcznych badań kontrolnych.

Tab. 2. Umieszczenie ogniska pierwotnego.

Ognisko pierwotne	Liczba chorych	%
płuco	57	49
pierś	23	20
nieznane	15	13
inne	21	18

Tab. 3. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe.

Objawy podmiotowe	Liczba	%
ból głowy	84	72
zawroty	53	46
nudności i/lub wymioty	52	45
zaburzenia widzenia	44	38
zaburzenia osobowości	33	28
Objawy przedmiotowe		
niedowład	77	66
padaczka	42	36
ataksja	41	35
uszkodzenia n. czaszkowych	29	25
afazja	19	16

WYNIKI

Tolerancja i przebieg leczenia

Wczesna tolerancja leczenia była bardzo dobra u 94 chorych, tj. 81%. W 20 przypadkach wystąpiły objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, które opanowano farmakologicznie (Mannitol 20% - 250 ml, Furosemid 10 - 20 mg). Powikłania

te nie miały wpływu na przebieg radioterapii (dawka całkowita i frakcyjna, czas leczenia odpowiadały zaplanowanemu) u 19 chorych. W jednym przypadku nieplanowana przerwa w napromienianiu trwała 5 dni.

U 2 chorych, wobec narastania deficytów neurologicznych radioterapię przerwano przy dawkach 27 Gy i 36 Gy.

Chorzy Ci zmarli odpowiednio po 12 i 18 dniach od zakończenia napromieniania. Spośród 114 chorych, którzy otrzymali zaplanowaną dawkę, u 25 (22%) obserwowaliśmy poprawę stanu neurologicznego manifestującą się zmniejszeniem ubytków neurologicznych. U 86 pacjentów stan neurologiczny nie uległ zmianie, u trzech pozostałych pogorszył się.

Przeżycia

W okresie prowadzonej obserwacji zmarło 109 chorych. U 49 spośród nich przyczyną zgonu była progresja objawów neurologicznych, a w 57 przypadkach progresji objawów neurologicznych towarzyszył rozsiew nowotworu do innych narządów i/lub wznowa miejscowa. U trzech chorych nie udało się ustalić przyczyny zgonu. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych liczone od daty rozpoczęcia

radioterapii oszacowano metodą Kaplana i Meiera [4]. Aktualizowane przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji objawów neurologicznych ilustrują *Ryciny 1 i 2*.

Odsetki 6- i 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniosły odpowiednio 47,4% i 20,7% odsetki przeżyć 6- i 12-miesięcznych wolnych od progresji objawów neurologicznych 33,6% i 10,3%.

Średni czas przeżycia wolny od progresji objawów neurologicznych wyniósł 5,3 miesiąca.

Czynniki rokownicze

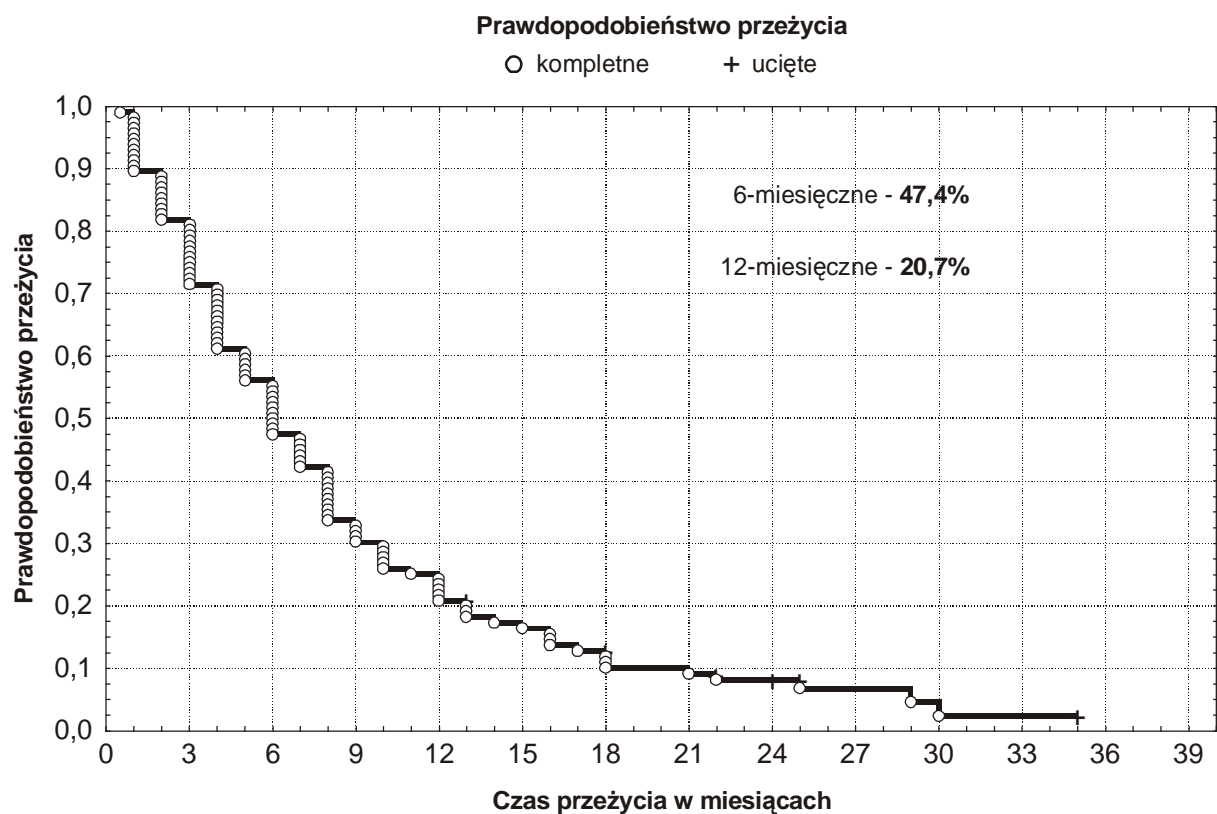
Dla oceny wpływu wybranych czynników populacyjno-klinicznych na rokowanie chorych posłużono się modelem proporcjonalnego ryzyka Coxa [5]. Wyniki analizy jedno - i wielowymiarowej przedstawiono w *Tabelach 4 i 5*.

Tab. 4. Wyniki analizy jednowymiarowej.

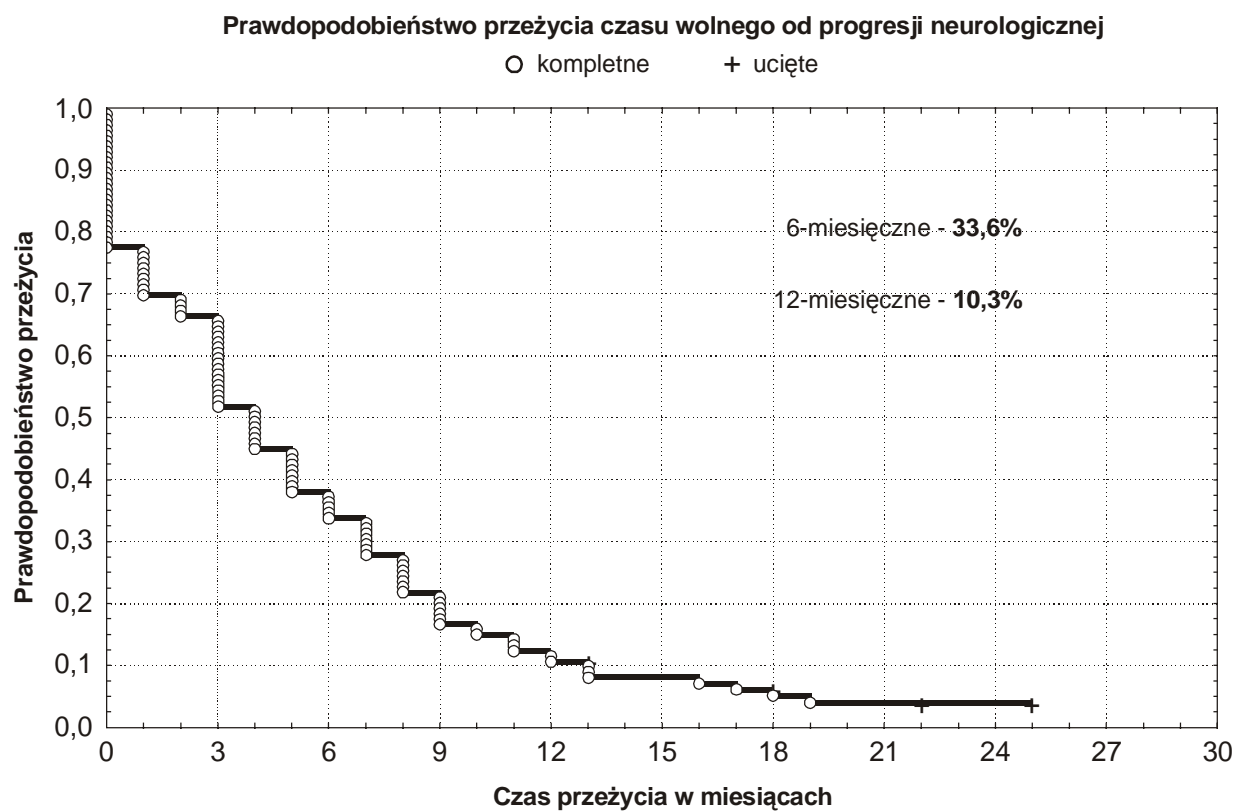
Cecha	Przeżycie 12-miesięczne	Relatywne ryzyko	Znamiennosc p
<u>Wiek</u>			
55 lat i mniej	34,4%	1,00	
powyżej 55 lat	14,6%	1,54	0,0270
<u>Stan neurologiczny</u>			
I i II	37,3%	1,00	
III i IV	12,3%	1,82	0,0025
<u>Stopień sprawności wg Karnofskiego</u>			
70% i więcej	35,7%	1,00	
poniżej 70%	8,7%	1,86	0,0016
<u>Leczenie</u>			
uzupełniająca radioterapia	48,9%	1,00	
samodzielna radioterapia	9,9%	2,30	0,0001

Tab. 5. Wyniki analizy wielowymiarowej.

Cecha	Relatywne ryzyko	Znamiennosc p
<u>Wiek</u>		
55 lat i mniej	1,00	
powyżej 55 lat	1,88	0,0018
<u>Leczenie</u>		
uzupełniająca radioterapia	1,00	
samodzielna radioterapia	2,17	0,0009



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji neurologicznej.

DYSKUSJA

Charakterystyka cech klinicznych badanej grupy wskazuje, że jest ona reprezentatywna dla całej populacji chorych z PDM.

Najczęściej występującym ogniskiem pierwotnym jest rak płuca i rak piersi, przeważają mężczyźni, ponad połowa chorych ma rozsiew nowotworu poza ośrodkowy układ nerwowy, podobnie jak w zestawieniach innych autorów [6,7].

Przegląd wyników analizy wielowymiarowej badanych cech prognostycznych w materiale własnym wskazuje, że najlepiej rokowali chorzy, u których napromienianie poprzedzone było chirurgicznym usunięciem ogniska przerzutowego w mózgu. Podobne wnioski przedstawili Wroński i Lang, jednak wartość tych doniesień obniża fakt kwalifikacji do leczenia chirurgicznego chorych w lepszym stanie sprawności i neurologicznym [8,9]. Spośród badań prospektywnych potwierdzających korzystną rolę skojarzonego leczenia chorych z pojedynczym PDM odnotować należy opracowanie Patchella i wsp. Autorzy ci poddali porównaniu dwie randomizowane grupy terapeutyczne. U 25 chorych, po chirurgicznym usunięciu PDM napromieniano mózg dawką 36 Gy w 12 frakcjach, natomiast w drugim ramieniu 23 chorych poddano jedynie biopsji diagnostycznej z następową radioterapią. Czas do wystąpienia nawrotu był statystycznie znamienne krótszy u chorych wyłącznie napromienianych (21 tygodni) w porównaniu z leczonymi w sposób skojarzony (59 tygodni). Aktualizowane przeżycia całkowite w porównywanych grupach wyniosły odpowiednio 15 tygodni i 40 tygodni ($p = 0,001$) [10]. Podobne grupy terapeutyczne porównano w trialu Grupy Holenderskiej, przy czym napromienianie prowadzono dwa razy dziennie dawką frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 40 Gy podanej w czasie 2 tygodni. Mediana przeżycia w ramieniu obejmującym leczenie skojarzone wyniosła 10 miesięcy w porównaniu do 6 miesięcy w grupie bez chirurgii [11]. W naszej serii odpowiednie odsetki przeżyć całkowitych wyniosły 49% i 10%.

Wyniki leczenia pojedynczego PDM w zależności od radykalności resekcji

ogniska w mózgu, występowania lub nie rozsiewu procesu nowotworowego oraz stosowania lub nie adiuwantowej radioterapii przedstawił Smalley i wsp. (Tb. 6). Autorzy sugerują celowość rutynowego pooperacyjnego napromieniania mózgu w opisywanych sytuacjach klinicznych. Do cytowanych wyników należy jednak odnieść się z ostrożnością, ponieważ dotyczą badania retrospektywnego w nie-randomizowanych grupach chorych [12]. Drugim niezależnym czynnikiem najsilniej determinującym rokowanie w materiale własnym był wiek chorych. Odsetek 12-miesięcznych przeżyć całkowitych chorych w wieku poniżej 55 lat wyniósł 34%, podczas gdy u chorych starszych nie przekroczył on 15%. Znaczenie wieku w rokowaniu chorych z PDM znajduje potwierdzenie w innych danych literaturowych. Być może zjawisko to jest związane z lepszą tolerancją leczenia i to zarówno zabiegów neurochirurgicznych, napromieniania i kojarzenia obu metod [6,10,13,14].

W populacji chorych z mnogimi PDM radioterapia jest podstawową, a w większości przypadków jedyną metodą leczenia. Przedmiotem dyskusji w piśmiennictwie pozostaje sposób frakcjonacji oraz wysokość dawki całkowitej, które w głównej mierze warunkowane są tradycją i doświadczeniem własnym ośrodków prowadzących leczenie. Wyniki badań prospektywnych cytowane w seriach literaturowych są niekonkluzywne wobec dużego zróżnicowania materiału klinicznego pod względem trzech podstawowych parametrów: stanu sprawności chorych, stopnia nasilenia deficytów neurologicznych oraz zaawansowania procesu nowotworowego.

Harwood i Simpson z Princess Margaret Hospital w Toronto w badaniu obejmującym 108 chorych, w jednym ramieniu podawali na mózg 30 Gy w 10 frakcjach w czasie 2 tygodni, w drugim stosowali jednorazowe napromienianie dawką 10 Gy. Odpowiedź na leczenie oraz przeżycie całkowite w obu ramionach były porównywalne [15].

W doświadczeniu kontrolowanym Bajica i wsp. chorzy w poszczególnych grupach terapeutycznych otrzymywali dawki 30 Gy w 10 frakcjach, 20 Gy w 5 frakcjach oraz

40 Gy w 10 frakcjach. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 9, 7 i 6 miesięcy [16].

W ramach Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) przeprowadzono dwa randomizowane badania kliniczne mające na celu wybór optymalnego sposobu napromieniania chorych z mnogimi PDM. Ponad 1900 chorych poddano pięciu reżimom frakcji: 40 Gy / 4 tygodnie, 40 Gy / 3 tygodnie, 30 Gy / 3 tygodnie, 30 Gy / 2 tygodnie, 20 Gy / tydzień.

Autorzy wykazali, że chorzy leczeni w krótszym czasie odpowiadali na radioterapię szybciej. Dwa tygodnie po zakończeniu radioterapii remisję objawów neurologicznych obserwowano u 64% chorych leczonych w czasie 4 dni, w porównaniu do niespełna 50% chorych leczonych dłużej. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy sposobem frakcji, a tolerancją doraźną leczenia oraz przeżyciem całkowitym chorych. Podkreślić jednak należy krótszy czas trwania remisji w grupach napromienianych wysokimi dawkami frakcyjnymi. Uwzględniając stratyfikację materiału pod względem stanu sprawności stwierdzono, że odpowiedź na leczenie w poszczególnych ramionach doświadczenia jest porównywalna [17,18]. W późniejszym badaniu RTOG oceniono skuteczność przyspieszonej frakcji w grupie 345 chorych z PDM. Na mózg podawano 32 Gy (dwa razy dziennie po 1,6 Gy przez 5 dni w tygodniu), po czym ograniczony obszar napromieniano do dawki całkowitej 48, 54.4, 64 lub 70.4 Gy przy tej samej frakcji. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 4.2, 5.3, 4.8 i 6.4 miesiąca [19]. Dalsze badania tej grupy wykazały równoważność napromieniania hiper- i hipofrakcyjnego chorych z PDM niekwalifikujących się do chirurgicznego usunięcia ognisk w mózgu [20].

Ocenę skuteczności seryjnego hipofrakcjonowanego napromieniania z planowaną przerwą przeprowadzono w warunkach randomizowanego badania klinicznego obejmującego 216 chorych w Instytucie Goussavy Roussy (Francja). Wyniki uzyskane w ramieniu eksperymentalnym grupującym chorych poddanych radioterapii z planowaną przerwą nie różniły się od uzyskanych w ramieniu kontrolnym (mediana przeżyć 4,7 miesiąca) [21].

W materiale Krakowskiego Centrum Onkologii obejmującym 24 chore na raka piersi z PDM napromieniane w warunkach hipofrakcji (2 serie po 20 Gy w 5 frakcjach w czasie 5 dni przedzielone 4 - 6 tygodniową przerwą), Szpytma i Korzeniowski uzyskali 46% przeżyć 6-miesięcznych i 15% przeżyć rocznych [22].

Fijuth i wsp. napromieniali mózg dawką 36 Gy w 12 frakcjach oraz 20 Gy w 5 frakcjach, stosując osłonowo Dexamethason w dawce 3 - 12 mg. Spośród 265 leczonych w ten sposób, poprawę stanu wydolności uzyskali u co drugiego chorego. Tolerancję leczenia autorzy określili jako dobrą [23].

Przedstawiony przez nas sposób leczenia chorych z PDM pozwala na osiągnięcie rezultatów porównywalnych z danymi literaturowymi. Prosta technika i dobra tolerancja leczenia spełniają podstawowe wymogi radioterapii paliatywnej, a jednorazowa hospitalizacja stanowi o dodatkowym walorze ekonomicznym metody, jednak w obecnej sytuacji aparaturowej większości ośrodków onkologicznych w Polsce, stosowanie dwóch frakcji dziennie może być obciążające.

LITERATURA

1. Karnofsky DA, Burchenal JM. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Mc Lead J. (red.): Evaluation of Chemotherapeutic Agents, New York, Columbia Univ. Press 1949:191-205.
2. Karim ABF, Bleehen NM. A randomized trial on efficacy of radiation therapy of the cerebral gliomas. Joint EORTC/MRC Protocol No 22845/BR 4, Appendix II 1986.
3. Gliński B, Pudełek J, Skołyszewski J. Wstępna ocena wyników napromieniania dwa razy dziennie podwyższoną dawką frakcyjną chorych z przerzutami do mózgu. Nowotwory 1996;46:547-52.
4. Kaplan ME, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.
5. Cox DR. Regression models and life tables. J Royal Stat Soc Series B, 1972; 43:187-229.

6. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Novak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795-803.
7. Sano K. Intracranial metastatic tumors. *Dev Oncol* 1993;66:309-19.
8. Wroński M., Arbit E, Mc Cormick B, Wronski M. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1746-54.
9. Lang FF, Wildrick DM, Savaya R. Management of cerebral metastases: the role of surgery. *Cancer Control* 1998; 5:124-29.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
11. Vecht C, Haaxma-Reiche H, Noordijk E, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Am Neurol* 1993; 33:583-90.
12. Smalley S, Laws E, O'Fallon J, Shaw EG, Schray MF. Resection for solitary brain metastasis. *J Neurosurg* 1992;77:531-40.
13. Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15: 1085-93.
14. Nataf F, Emery E, Kharli P. Etude multicentrique neurochirurgicale de metastases cerebrales. *Neurochirurgie* 1999;45:369-374.
15. Harwood A, Simpson W. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1091-994.
16. Bajic ND, Stepanovic DD. Whole brain irradiation doses and overall survival in patients with brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;73:2106.
17. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9.
18. Borgelt B, Gelber R, Larsen M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose fractionation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1633-8.
19. Sause WT, Scott CH, Krisch R, Rotman M, Sneed PK, Janjan N, et al. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:653-7.
20. Murray KJ, Scott Ch, Greenberg M, Emami B, Seider M, Vora NL. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresectable brain metastases: a report of the radiation therapy oncology group (RTOG 9104). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571-4.
21. Haie-Meder C, Pellae-Coset B, Laplanche A, Laprange JL, Tuchais C, Nogues C, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26:111-6.
22. Szpytma T, Korzeniowski S. Radioterapia przerzutów raka sutka do mózgu. *Nowotwory* 1985;35:47-52.
23. Fijuth J, Leszczyk K, Michalski W. Ocena wartości paliatywnej radioterapii przerzutów do mózgu w zależności od wybranych czynników rokowniczych. *Nowotwory* 1993;43:215-21.